

На правах рукописи

ЖУМАНИЁЗОВ ХИКМАТ ИБРАГИМОВИЧ

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ДЕТЕЙ С
ЛОКАЛИЗОВАННОЙ И МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОЙ
РАБДОМИОСАРКОМОЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ**

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Казанцев Анатолий Петрович

Официальные оппоненты:

Зоркин Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации, главный научный сотрудник федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Иванова Надежда Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая онкологическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «15» октября 2020 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2020 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Несмотря на относительно невысокую частоту встречаемости рабдомиосаркомы (РМС) среди всех злокачественных новообразований детского возраста (около 4-8%), проблема ее лечения стоит остро и на настоящий момент и является предметом многочисленных исследований. Около 20% РМС первично исходит из органов мочеполовой системы, поражая преимущественно детей в возрасте от 2-4 и 15-19 лет. При этом в 90% случаев при этой локализации встречается эмбриональная РМС. Еще 20 лет назад основным методом лечения сарком мягких тканей считался хирургический метод, но излечивалось не более 10% детей (Дурнов, Л.А., 2002). В настоящее время методом выбора принята комплексная терапия, включающая различные режимы неoadъювантной химиотерапии для пациентов с первично неоперабельной опухолью, либо первичное хирургическое вмешательство, лучевая терапия после гистологического исследования и оценки радикальности операции. В настоящее время отдается предпочтение органосохраняющему оперативному лечению (Bradley, J., 2019).

Благодаря правильному стадированию, распределению по группам риска, внедрению риск-адаптированных программ лечения, дифференцированному подходу к локальному контролю, совершенствованию сопроводительной терапии на настоящий момент удалось в целом поднять общую выживаемости пациентов с локализованной или местно-распространенной РМС до 75-85% по сравнению с 55% в начале 70-х годов (Arndt, С.А., 2006). Однако ряд вопросов, такие как оптимальные комбинации химиопрепаратов, интенсивность химиотерапии, объемы и сроки проведения лучевой терапии, объем хирургических вмешательств, а так же проблема побочных эффектов хирургии и лучевой терапии на область таза у детей, остаются не до конца решенными к настоящему времени (Bradley, J., 2019). Одной из ведущих проблем, особенно у пациентов с РМС мочевого пузыря и простаты, является тактика в отношении резидуальной опухоли после индуктивной химиотерапии и лучевой терапии.

В отечественной литературе до сих пор отсутствуют обобщающие исследования, посвященные диагностике, клинике и лечению рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей.

Все выше изложенное свидетельствует о несомненной актуальности темы и необходимости всестороннего анализа накопленного материала для разработки

дифференцированной тактики лечения локализованной и местнораспространенной рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей.

Степень разработанности темы

В мировой литературе имеется ограниченное количество публикаций о комплексных подходах к терапии локализованной и местнораспространенной РМС МПС у детей. К настоящему моменту нет единого мнения о времени проведения лучевой терапии, объеме химиотерапии и тактики в отношении пациентов с резидуальными опухолями. В России и странах СНГ отсутствуют систематизированные публикации и работы, посвященные систематизации результатов программной терапии пациентов с данной патологией, что ведет к применению большого количества различных подходов и ухудшению результатов лечения в целом.

Цель исследования

Разработать тактику лечения локализованной и местнораспространенной эмбриональной рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей в зависимости от группы риска с целью увеличения безрецидивной выживаемости при сокращении отдаленных побочных эффектов терапии.

Задачи исследования

1. Оценить общую и безрецидивную выживаемость пациентов с локализованной эмбриональной РМС МПС в целом и по группам риска.
2. Определить факторы прогноза, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость при проведении программного лечения.
3. Оценить возможность уменьшения интенсивности программного лечения в группе пациентов низкого риска.
4. Дать рекомендации по проведению индуктивной химиотерапии в группе промежуточного риска.
5. Дать оценку роли и месту лучевой терапии в схеме лечения локализованной РМС МПС.
6. Определить лечебную тактику в отношении резидуальной опухоли МПС, сохраняющейся на фоне индуктивной терапии, и ее влияние на прогноз заболевания.

Методы и методология и исследования

Основой диссертационного исследования послужили труды как отечественных, так и зарубежных исследователей в области детской онкологии и хирургии,

посвященные проблеме лечения детей с рабдомиосаркомой мочеполовой системы. В работе применены как общенаучные, так и специальные методы научного познания. В качестве общенаучных методов использованы: метод восхождения от абстрактного к конкретному, метод наблюдения, метод индукции и дедукции. С помощью метода восхождения от абстрактного к конкретному сформированы карты для статистической обработки архивного материала и сформированы клинические группы. Методом индукции на основе проанализированных данных, получены новые теоретические знания о том, что для успешной терапии детей с РМС мочеполовой системы (МПС) значение имеет грамотное первичное распределение пациентов по группам риска в зависимости от полноты первичной операции. Метод дедукции позволил теоретически обосновать выводы, полученные путем изучения и систематизации данных распределения пациентов по группам и полученного ими лечения. Помимо общенаучных в работе использованы специальные методы исследования: компьютерная томография, УЗИ, биохимический метод, клинические методы обследования больных и статистические методы. Корреляционный анализ проведен с использованием метода кросстабуляции. Кривые выживаемости построены по методу Kaplan-Meiera. Достоверность различий параметрических данных определялась по критерию Стюдента, непараметрических — по методу χ^2 . Достоверность различий между кривыми выживаемости оценивалась по методу log-rank. Для статистического анализа данных использована программа SPSS 8.0.

Научная новизна

В представленном исследовании впервые в России и странах СНГ на репрезентативном клиническом материале всесторонне проведено изучение значимости распределения пациентов с локализованной РМС МПС по клиническим группам, стадиям и группам риска, дана оценка факторам, влияющим на частоту рецидивов и результаты лечения. Представлены предложения по формированию оптимальных риск-адаптированных программ терапии в зависимости от общепринятых групп риска.

Определены место лучевой терапии в терапии РМС МПС и оптимальные сроки ее начала, показана возможность снижения интенсивности химиотерапии в группе пациентов низкого риска, что в перспективе позволит снизить риск развития отдаленных побочных эффектов.

Также в работе определена хирургическая и терапевтическая тактика в отношении резидуальных опухолей, сохраняющихся на фоне проведения индукции.

Теоретическая и практическая значимость

На основании проведенного исследования убедительно показана влияние правильного распределения пациентов по группам риска в зависимости от первоначальной стадии и клинической группы (объема проведенной первичной операции) на общую и безрецидивную выживаемость.

По результатам работы показано, что в группе низкого риска добавление дополнительных препаратов в схеме винкристин-актиномицин Д не улучшает результатов лечения, но увеличивает непосредственную токсичность и создает предпосылки для развития отдаленных побочных явлений.

Показано, что включение в программу терапии пациентов с РМС МПС группы промежуточного риска препаратов циклофосфамид в курсовой дозе не менее 2000 мг/м² или эквивалентной дозы ифосфамида достоверно увеличивает выживаемость пациентов по сравнению с двухкомпонентной схемой. Добавление к программе других химиопрепаратов не улучшает результатов лечения у первичных пациентов.

Показано место лучевой терапии в лечении РМС МПС и определены оптимальные сроки ее начала не позднее 14 недель программного лечения.

Определена тактика в отношении пациентов с неполным ответом на индуктивную терапию, рассмотрены оптимальные сроки проведения и объемы повторных операций, а также их влияние на результаты лечения.

Результаты исследования представлены в рецензированных журналах и на конференциях, посвященных проблемам детской онкологии в России и за рубежом.

Личный вклад

Автором лично выполнены набор диссертационного материала, составление карты исследования, статистический анализ и интерпретация полученных результатов.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствует паспорту специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки»), области исследований п.7. «Разработка вопросов диагностики, лечения и профилактики в области детской онкологии».

Положения, выносимые на защиту

1. В ходе выполнения работы выявлены и проанализированы факторы, приводящие к неадекватному распределению пациентов по группам риска, что, в свою очередь привело, к назначению неадаптированного к клинической ситуации лечения.
2. Радикальность первичной операции является основным критерием для распределения пациентов с эмбриональной РМС МПС по группам риска,
3. Проведение риск-адаптированной химиотерапии и лучевой терапии позволяет добиться высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости, существенно снижая риски развития острой токсичности и частоту отдаленных нежелательных явлений.
4. Лучевая терапия, проводимая не позднее 14 недель от начала программного лечения, позволяет достоверно снизить частоту локальных рецидивов.
5. Сохранение остаточной опухоли в сроки 18-22 неделя программной терапии требует проведения повторной операции и гистологического исследования удаленной ткани с оценкой лечебного патоморфоза. При выявлении резидуальных опухолевых клеток следует перевести пациента на 2-ю линию химиотерапии и усилить методы локального контроля, вплоть до проведения калечащих операций.

Внедрение результатов исследования

На основании полученных данных предложены практические рекомендации по лечению детей с локализованной и местнораспространенной эмбриональной рабдомиосаркомой мочеполовой системы. Полученные результаты и рекомендации внедрены в клиническую практику НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Основные положения диссертации доложены на следующих конференциях: II съезд детских хирургов Республики Узбекистан (Ташкент 2011г), VIII съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Казань 2014г), VII Съезд детских онкологов России (Москва, 2018 г.), VIII съезд педиатров Узбекистана (Ташкент, 2019 г.).

Апробация

Апробация диссертации состоялась 4 марта 2020 г. на совместной научной конференции отделений НИИ детской онкологии и гематологии, НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им.

Н.Н. Блохина» Минздрава России, кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 101 странице машинописного текста, содержит 17 таблиц и 39 рисунков, включает главы «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследований», «Обсуждение результатов», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список литературы». Библиография содержит 46 источников, в том числе 3 отечественных и 43 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включены 86 пациентов в возрасте до 18 лет с локализованной эмбриональной рабдомиосаркомой (РМС) мочеполовой системы, получавшие лечение или находящимися под наблюдением в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в период с 2000 по 2016 гг. В исследование вошли пациенты из групп низкого и промежуточного риска согласно критериям Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG). В группу низкого риска вошло 63 (73%) пациентов, в группу промежуточного риска 23 (27%) пациентов. Подробно характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в таблице 1.

Таблицы 1 – Характеристика пациентов с эмбриональной РМС МПС

Показатели	Параметры
Всего пациентов	86
Пол	
Мальчики	51 (59%)
Девочки	35 (41%)
Возраст (средний, лет)	8,4 (0,7-17)
≤ 10 лет	59 (69%)
>10 лет	27 (31%)
Локализация	
Влагалище/шейка матки	23 (27%)
Мочевой пузырь/простата	38 (44%)
Паратестикулярная	25 (29%)

Стадии	
1	46 (53%)
2	18 (21%)
3	22 (26%)
Клинические группы	
I	17 (20%)
II	33 (38%)
III	36 (42%)
Группы риска	
Низкого риска	63 (73%)
Промежуточного риска	23 (27%)
Объем опухоли (см ³)	67,9 (17-220)

Распределение пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли

В связи с тем, что стадирование, схема и длительность, подходы к лечению, а также прогноз заболевания по данным литературных источников отличается в зависимости от локализации первичной опухоли, нами было выделено 3 группы пациентов для проведения анализа – группа пациентов с поражением влагалища и шейки/тела матки (группа В_ШМ), группа пациентов с поражением мочевого пузыря и предстательной железы (группа МП_П) и группа пациентов с поражением паратестикулярной области (ПТ). Наиболее часто первичная опухоль исходила из мочевого пузыря или предстательной железы (n=38 (44%) пациентов), у 21 (24%) пациента опухоль локализовалась во влагалище, у 2 (3%) в шейке матки, у 25 (29%) пациентов паратестикулярно. Между группами пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли отмечен ряд достоверных различий по критериям среднего возраста, распределения по стадиям и клиническим группам (объемах первично проведенного оперативного вмешательства). Так средний возраст пациентов был достоверно выше в группе с паратестикулярной локализацией и составил 10 лет против 8,4 и 7,2 лет в группах В_ШМ и МП_П (p=0,01). В группе МП_П было достоверно больше пациентов со 2 и 3 стадиями по сравнению с группами В_ШМ и ПТ (p<0,001 в обоих случаях). При этом группы В_ШМ и ПТ не различались между собой (p=0,16). При этом, в группе ПТ значимо большее число пациентов были отнесены к I и II клиническим группам по сравнению с группами МП_П и В_ШМ (92% vs. 30% и 53%, соответственно, p<0,001 в обоих случаях). При оценке объема опухоли в зависимости от локализации отмечено

значимо меньший ее объем в группе ПТ по сравнению с двумя другими группами ($p < 0,001$ и $0,048$, соответственно).

Распределение пациентов в зависимости от групп риска

В анализ включены пациенты групп низкого и промежуточного риска. В группу низкого риска вошло 63 пациента, что составило 73% всех включенных в исследование больных. В группу промежуточного риска вошло 23 пациента (27%). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристики пациентов с РМС МПС низкого и промежуточного рисков

Показатели	Низкий риск	Промежуточный риск	p
Всего пациентов в группе	63	23	
Средний объем первичной опухоли (см ³)	60,3 (17-142)	88,7 (26-220)	0,006
Пол, М:Д	34 (54%):29 (46%)	17 (74%):6 (26%)	
Средний возраст (лет)	8,7 (0,7-17)	7,3 (1,6-16,9)	0,19
Распределение по локализациям			
В-ШМ	21 (33%)	2 (9%)	
МП_П	17 (27%)	21 (91%)	
ПТ	25 (40%)	-	
Стадии			
1	46 (73%)	-	
2	16 (25%)	1 (4%)	
3	1 (2%)	22 (96%)	
Клинические группы			
I	17 (27%)	-	
II	30 (48%)	3 (13%)	
III	16 (25%)	20 (87%)	

Терапия пациентов группы низкого риска

Пациенты в группе низкого риска после оперативного вмешательства на первичной опухоли и постановки морфологического диагноза получали химиотерапию в объеме 6-8 курсов с интервалами в 21 день. Основными комбинациями химиопрепаратов были: VA - актиномицин Д $1,5 \text{ мг/м}^2$ или $0,045 \text{ мг/кг/курс}$, винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2/\text{введение}$ (в цикле 3 введения: 1, 8 и 15 дни), САV – циклофосфамид $1200-2200 \text{ мг/м}^2/\text{курс}$, актиномицин Д $1,5 \text{ мг/м}^2$ или $0,045 \text{ мг/кг/курс}$, винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2/\text{введение}$ (в цикле 3 введения на д 1, 8 и 15); VAI- винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2/\text{введение}$

(в цикле 3 введения: 1, 8 и 15 дни), актиномицин Д 1,5 мг/м² или 0,045 мг/кг/курс и ифосфамид 3000 мг/м²/курс. У 22% пациентов по решению консилиума использовался протокол ДОРМС-6, предназначенный для группы среднего риска и включающий чередование курсов VAC (циклофосфамид 1200-2200 мг/м²/курс, актиномицин Д 1,5 мг/м² или 0,045 мг/кг/курс, винкристин 1,5 мг/м²/введение (в цикле 3 введения: 1, 8 и 15 дни)) и VTC (циклофосфамид 1250 мг/м²/курс, топотекан 3,75 мг/м²/курс, винкристин 1,5 мг/м²/введение (в цикле 3 введения: 1, 8 и 15 дни)). После 3-4 и 6-8 курсов химиотерапии проводилась оценка динамики сокращения опухоли и ее ответа на предшествующую терапию. Если в гистологическом материале обнаруживались опухолевые клетки (патоморфоз 1-3 степени), то проводилось еще 3-6 курсов химиотерапии со сменой набора препаратов. Лучевая терапия была предусмотрена для пациентов II и III клинических групп на объем первичной опухоли. Доза лучевой терапии варьировала в зависимости от объема остаточной опухоли и наличия резидуальных опухолевых клеток, обнаруженных при проведении операции типа "second look" (если проводилась). Сроки начала лучевой терапии варьировали в зависимости от применяемой программы и ответа на лечение от 10-13 до 20-22 недель от начала химиотерапии.

Терапия пациентов группы промежуточного риска

Пациенты в группе после оперативного вмешательства на первичной опухоли и постановки морфологического диагноза получали химиотерапию в объеме 8-12 курсов с интервалами в 21 день. Основными комбинациями химиопрепаратов были: VAC – циклофосфамид 1200-2200 мг/м²/курс, актиномицин Д 1,5 мг/м² или 0,045 мг/кг/курс, винкристин 1,5 мг/м²/введение (в цикле 3 введения: 1, 8 и 15 дни); VAI- винкристин 1,5 мг/м²/введение (в цикле 3 введения: 1, 8 и 15 дни), актиномицин Д 1,5 мг/м² или 0,045 мг/кг/курс и ифосфамид 3000 мг/м²/курс и протокол ДОРМС-6, включающий чередование курсов VAC (циклофосфамид 1200-2200 мг/м²/курс, актиномицин Д 1,5 мг/м² или 0,045 мг/кг/курс, винкристин 1,5 мг/м²/введение (в цикле 3 введения: 1, 8 и 15 дни)) и VTC (циклофосфамид 1250 мг/м²/курс, топотекан 3,75 мг/м²/курс, винкристин 1,5 мг/м²/введение (в цикле 3 введения: 1, 8 и 15 дни)). После 3-4 и 6-8 курсов химиотерапии проводилась оценка динамики сокращения опухоли и ее ответа на предшествующую терапию. Если в гистологическом материале обнаруживались опухолевые клетки (патоморфоз 1-3 степени), то проводилось еще 3-6 курсов

химиотерапии со сменой набора препаратов. Лучевая терапия была предусмотрена для пациентов II и III клинических групп на объем первичной опухоли. Доза лучевой терапии варьировала в зависимости от объема остаточной опухоли и наличия резидуальных опухолевых клеток, обнаруженных при проведении операции типа "second look". Сроки начала лучевой терапии варьировали в зависимости от применяемой программы и ответа на лечение от 10-13 до 20-22 недель от начала химиотерапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническая симптоматика, давшая толчок для начала диагностического поиска опухоли мочеполовой системы, была достаточно разнообразна и варьировала в зависимости от локализации первичного объема. Более чем в половине всех случаев определялся пальпируемый объем (n=57, 66%), больные предъявляли жалобы на боли, локализующиеся в месте расположения опухоли или по ходу сосудисто-нервного пучка (n=52, 60%) и дизурические явления (n=52, 60%). Симптоматика различалась в зависимости от локализации первичной опухоли. Так в группе пациентов с РМС влагалища и шейки матки более чем в половине случаев опухоль манифестировала дизурическими явлениями (n=14, 61%), кровянистыми выделениями из влагалища (n=16, 70%) и болевым синдромом (n=16, 70%). Также при обследовании в 87% (n=20) выявлялся пальпируемый объем. Гематурия наблюдалась в 26% (n=6) случаях. В группе пациентов с РМС мочевого пузыря и предстательной железы чаще всего наблюдалась гематурия и дизурические явления, в 90% (n=34) и 100% (n=38) случаях, соответственно. Болевой синдром присутствовал в 66% (n=25) случаях. У 12 (32%) пациентов опухоль была пропальпирована при осмотре. У 2 (5%) девочек со стадией T2b наблюдались кровянистые выделения из влагалища. В группе пациентов с РМС паратестикулярной локализации у всех первичная опухоль пальпировалась (n=25, 100%) и у 11 пациентов (44%) отмечался болевой синдром.

С учетом объема первичного хирургического вмешательства пациенты распределились следующим образом по клиническим группам: наибольшее число пациентов было отнесено к II и III клиническим группам, 38% (n=33) и 42% (n=36). Среди пациентов III клинической группы чаще была проведена резекция >50% объема опухоли – подгруппа IIIb, в 67% (n=24), чем биопсия - подгруппа IIIa, в 23% (n=12). Среди пациентов II клинической группы у более чем 2/3 пациентов, удалось провести

макроскопически полное удаление первичной опухоли – подгруппа IIa (76%, n=25). В подгруппы IIb и IIc было распределено по 4 (12%) пациентов, соответственно. Семнадцать пациентов (20%) были отнесены в I клиническую группу, при этом в 71% (n=12) первичная опухоль была удалена микроскопически радикально – клиническая подгруппа Ia. Соответственно, в подгруппу Ib (n=5) было отнесено 29% больных.

У 27 пациентов (31%) была проведена повторная операция типа «second look» в средний срок 19,7 (8-40) недели от момента постановки диагноза и включения в программное лечение. При этом живые опухолевые клетки были выявлены в 56% случаев (n=15). Этим пациентам в дальнейшем проведена смена схемы химиотерапии на более интенсивную и проводилась лучевая терапия в дозах максимально предусмотренных программой.

Всем, кроме одного пациента в связи с отказом родителей, проводилась химиотерапия, адаптированная по группам риска. В группе низкого риска, куда вошло 63 (73%) пациентов, химиотерапия проводилась у 62 пациентов (98%). Среднее количество курсов химиотерапии – 7,2 (2-16). Подробно сведения по полученной пациентами с РМС мочевого пузыря химиотерапии представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Химиотерапия у пациентов с РМС МПС в группах низкого и промежуточного рисков

Показатели	Общая группа	Низкий риск	Промежуточный риск	P*
Всего пациентов в группе	86	63	23	
Получили ХТ (n)	85 (99%)	62 (98%)	23 (100%)	0,98
Количество курсов ХТ (среднее)	7,7 (2-16)	7,2 (2-16)	8,9 (6-14)	0,01
Программы				
ДОРМС6	22 (26%)	14 (22%)	8 (35%)	0,28
VA	25 (30%)	25 (40%)	-	<0,000
VAI	20 (23%)	15 (24%)	5 (22%)	1
VAC	13 (15%)	6 (10%)	7 (30%)	0,4
CWS-10	2 (2%)	2 (3%)	-	0,06
VAI+этопозид и антрациклины	1 (1%)	-	1 (4%)	-
ССЕ	2 (2%)	-	2 (9%)	-
ССЕ	1 (1%)	1 (1%)	-	-
Отказ от ХТ				-
Прогрессирование на фоне первой линии ХТ (n)		5 (8%)	4 (17%)	0,3

VA- винкристин, актиномицин Д, VAI- винкристин, актиномицин Д, ифосфамид, VAC- винкристин, актиномицин Д, циклофосфан, ССЕ-карбоплатин, циклофосфан, этопозид, *-между группами низкого и промежуточного риска.

Из 86 пациентов 55 (64%) получили лучевую терапию, из них 89% (n=49) дистанционную гамма-терапию (ДГТ) и 11% (n=6) внутрисполостную терапию (ВП). Средняя доза ЛТ составила 43,1 (15-56) Гр. Среднее время начала ЛТ от момента диагноза 15,6 (10-26) недель. Дозы, время начало и число пациентов, получивших ЛТ, различались в зависимости от клинической группы. Наибольшее число пациентов, получивших ЛТ, закономерно отмечено в III клинической группе – 86% (n=31) против 61% (n=20) и 24% (n=4) в клинических группах II и I, соответственно. Разница между группами III vs. I и II и группами I vs. II в частоте проведения ЛТ была значимой ($p < 0,001$ и $p = 0,01$, соответственно). При этом, средние дозы ЛТ в группах I, II и III составили 38,3 (32-45), 42,4 (15-50) и 44,2 (20-50) Гр и достоверно не различались ($p = 0,2$, III vs. I и II и $p = 0,6$ I vs. II). Подробно сведения представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Лучевая терапия у пациентов с РМС мочевого пузыря по клиническим группам

Показатели	Клинические группы			p
	I	II	III	
Всего пациентов	17	33	36	
Получили ЛТ (n)	4 (24%)	20 (61%)	31 (86%)	III vs. I и II $p < 0,001$ II vs. I $p = 0,01$
Вид ЛТ				
ДГТ	4	19	26	
Внутрисполостная	-	1	5	
Доза, Гр (среднее)	38,3 (32-45)	42,4 (15-50)	44,2 (20-56)	III vs. I и II $p = 0,2$ II vs. I $p = 0,6$
Начало ЛТ (нед. от диагноза)	14,3 (11-18)	13,5 (10-22)	17,1 (10-26)	III vs. I и II $p < 0,001$ II vs. I $p = 0,8$

Двое пациентов погибли на фоне химиотерапии от токсичности. Причинами смерти была инфекционная токсичность на фоне аплазии кроветворения. У 1 пациента с паратестикулярной РМС, T2aN0M0, группа низкого риска развилась пневмония на фоне аплазии после 8 курса по протоколу ДОРМС-6. И у 1 пациента с РМС мочевого пузыря T2aN1M0, группа промежуточного риска, которому была, в связи с неполным ответом на лечение, произведена смена ХТ после 6 ВАИ на ICE, после 1 курса ICE развилась

длительная (18 дней) аплазия кроветворения и септические осложнения. Годичная летальность составила 2,3%.

Группа низкого риска

В группе низкого риска 75% пациентов были первично прооперированы микро- или макроскопически радикально (клинические группы I и II). У 16 пациентов (25%) была проведена повторная операция типа «second look» в средний срок 20,6 (8-40) недели от момента постановки диагноза и включения в программное лечение. При этом живые опухолевые клетки были выявлены в 44% случаев (n=7).

В группе низкого риска было проведено в среднем 7,2 (2-16) курсов химиотерапии против 8,9 (6-14) курсов в группе промежуточного риска (p=0,01). Курсы VA применялись у 40% (n=25) пациентов в группе низкого риска и совершенно не использовались в группе промежуточного риска (p<0,0001). Протокол ДОРМС-6 использовался в 22% (n=14) vs. 35% (n=8) в группах низкого и промежуточного риска, соответственно, (p=0,28), повторные курсы VAI в 24% (n=15) vs. 22% (n=5), соответственно, (p=0,4). Прогрессирование на фоне проведения химиотерапии отмечено у 5 (8%) пациентов. ЛТ в этой группе была проведена у 57% (n=36) пациентов в средней дозе 41,6 (15-50) Гр. В 86% (n=31) проведена ДГТ и в 14% (n=5) внутриволостная ЛТ. Средний срок начала ЛТ 15,2 (10-26) недель от начала лечения.

Группа промежуточного риска

В группе промежуточного риска только в 13% (n=3) случаев удалось провести макроскопически полное удаление опухоли (клиническая группа II). В остальных случаях (87%, n=20) речь шла либо о проведении биопсии (75%, n=15), либо реже об удалении > 50% первичной опухоли (25%, n=5), т.е. о клинической группе III. При этом в группе промежуточного риска не было случаев удаления РМС в пределах здоровой ткани (клиническая группа I). Повторные операции были проведены в 11 случаях (48%) в средний срок 18,5 (10-24) недели от момента постановки диагноза и включения в программное лечение. При этом в 8 случаях (73%) были обнаружены живые клетки РМС. Значимых различий ни в частоте проведения повторных операций, ни в частоте обнаружения живых опухолевых клеток не было обнаружено в группах низкого и промежуточного рисков (p= 0,4 и p=0,14, соответственно).

Все пациенты получили химиотерапию (100%, n=23). Было проведено в среднем 8,9 (6-14) курсов химиотерапии. Протокол ДОРМС-6 использовался в 35% (n=8),

повторные курсы VAI в 22% (n=5), курсы САV в 30% (n=7), соответственно. В группе промежуточного риска 2 пациента (9%) получили курсы ССЕ и 1 пациент (4%) получил повторные курсы VAI с добавлением этопозида и антрациклинов.

ЛТ в этой группе была проведена у 83% (n=19) пациентов в средней дозе 45,9 (20-56) Гр. В 95% (n=18) проведена ДГТ и в 5% (n=1) внутриволостная ЛТ. Средний срок начала ЛТ 16,3 (10-23) недель от начала лечения.

Прогрессирование заболевания на фоне лечения отмечено у 4 пациентов (17%). Значимой разницы в числе пациентов, прогрессирующих на фоне терапии, между группами низкого и промежуточного риска не отмечено (p=0,3).

Анализ выживаемости

Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость в группе пациентов с РМС мочевого пузыря составила 76,2% и 71,9% в средний срок 14+/-0,7 и 13,4+/-0,7 лет, соответственно (Рисунок 1). Всего зафиксировано 24 рецидива заболевания и 20 смертей пациентов (в 18 случаях от прогрессирования болезни и в 2 случаях от токсичности химиотерапии).

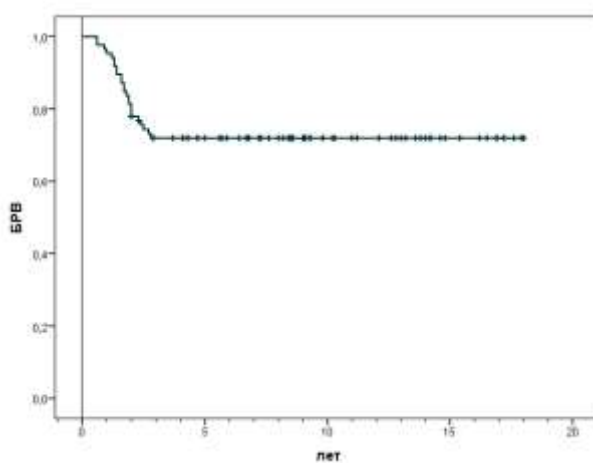


Рисунок 1 – 5-летняя БРВ всей группы с РМС. N=86 (24 события). ОВ-71,9%, ср.срок-13,4+/-0,7 лет

Общая и безрецидивная выживаемость в группах низкого и промежуточного риска составили 85% и 51%, при среднем сроке наблюдения 14,5 и 9,9 лет, и 81% и 47%, при среднем сроке наблюдения 13,9 и 9,0 лет, соответственно. Разница в выживаемости между группами не достигла статистической значимости (p=0,16 и p=0,2, соответственно).

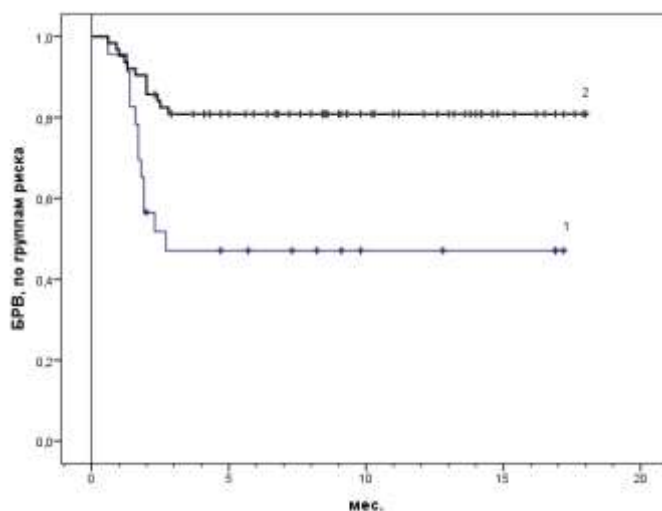


Рисунок 2 – 5-летняя безрецидивная выживаемость по группам риска. 1- группа промежуточного риска, 2- группа низкого риска. БРВ 47% vs. 81%, средний срок наблюдения 9,0 против 13,9 лет, $p=0,2$

При анализе общей 5-летней выживаемости в зависимости от клинической группы пациентов с РМС мочеполовой системы в I, II и III группах зафиксированы 1 (n=17 пациентов), 2 (n=33 пациента) и 17 (n=36 пациентов) смертей пациентов, соответственно. ОВ составила 94,1% vs. 93,8% vs. 51,1%, при среднем сроке наблюдения-14,0 vs. 13,8 vs. 9,9 года, соответственно. При анализе безрецидивной 10-летней выживаемости в I, II и III группах зафиксированы 2 (n=17 пациентов), 4 (n=33 пациента) и 18 (n=36 пациентов) случаев рецидивов РМС, соответственно. БРВ составила 88,2% vs. 87,9% vs. 49,4%, при среднем сроке наблюдения -13,6 vs. 13,2 vs. 9,4 года. При этом разница в ОВ и БРВ между группой III и группами I и II была значимой в обоих случаях (ОВ: $p=0,9$ (I vs. II), $p=0,004$ (I и II vs. III), БРВ: $p=0,99$ (I vs. II), $p=0,015$ (I и II vs. III), соответственно).

Анализ общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от стадии заболевания выявил следующие закономерности: наибольшая ОВ и БРВ отмечена у пациентов со 2 стадией РМС – 94,4% и 88,9% при средних сроках наблюдения 13,1 и 12,7 года, соответственно. ОВ и БРВ у пациентов с 1 стадией составила 81,9% и 78,1%, при средних сроках наблюдения 15,1 и 14,4 года, соответственно. При этом разница не достигла статистической значимости ($p=0,23$ и $p=0,36$, соответственно). Наименьшая ОВ и БРВ отмечена среди пациентов с 3 стадией заболевания и составила 48,1% и 44,6%, при средних сроках наблюдения 9,4 и 8,7 лет. При этом разница как в ОВ, так и в БРВ

между пациентами с 1 и 2 стадиями против пациентов с 3 стадией достигла статистической значимости ($p=0,002$ и $p=0,004$, соответственно).

Сохранение резидуальной опухолевой массы после 4-8 курсов химиотерапии является фактором, негативно влияющим на выживаемость пациентов с РМС мочевого пузыря. В группе из 27 пациентов, оперированных повторно (операция по типу "second look") в связи с неполным ответом на лечение, наблюдалось 11 смертей, против 9 среди 59 пациентов, не получивших повторные операции. ОВ составила 59,3% при среднем сроке наблюдения 11,2 года против 84,5% при среднем сроке наблюдения 14,5 лет, соответственно ($p=0,017$). Значимая разница между группами выявлена и при анализе БРВ, которая составила 55,6% при среднем сроке наблюдения 10,4 года против 79,6% при среднем сроке наблюдения 12,8 лет, соответственно ($p=0,036$). В группах отмечено по 12 рецидивов среди 27 и 59 пациентов, соответственно.

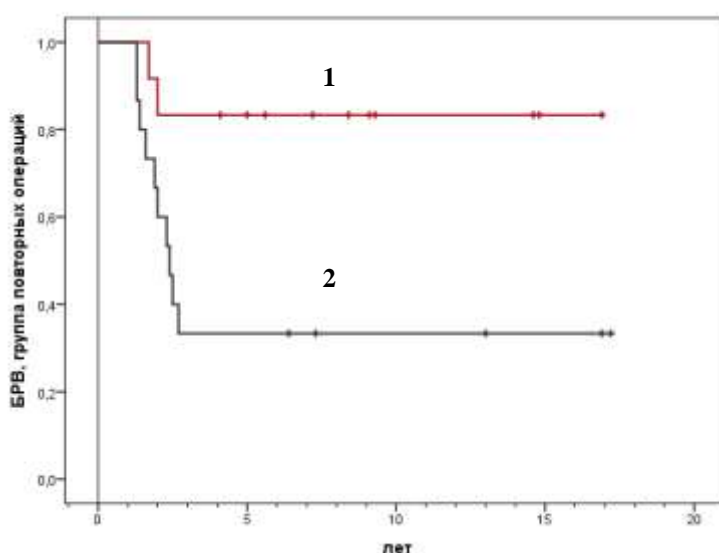


Рисунок 3 – 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с РМС МПС оперированных повторно («second look») в зависимости от обнаружения резидуальных опухолевых клеток. 1 - опухолевых клеток не обнаружено (патоморфоз 4 ст.), 2 - резидуальные опухолевые клетки (патоморфоз 1-3 ст.). БРВ 83,3% vs. 33,3%, средний период наблюдения 13,8 vs. 7,0 года, $p=0,013$

Общая и безрецидивная выживаемость пациентов у которых после операции "second look" выявлен патоморфоз 1-3 степени составила 40% и 33,3% против 83,3% и 83,3% в группе пациентов, у которых гистологически отмечен патоморфоз 4 степени ($p=0,027$ и $p=0,013$, соответственно) (рисунок 3).

Учитывая данные о влиянии времени проведения ЛТ на эффективность лечения, нами проведена оценка ОВ и БРВ в группах пациентов, получивших ЛТ в срок 14 и менее недель от начала лечения ($n=30$), в срок более 14 недель от начала лечения ($n=25$) и в группе больных, где ЛТ не проводилась согласно требованиям протоколов лечения или по иным причинам ($n=31$). При оценке БРВ среди пациентов первой и третьей групп выявлено по 6 рецидивов, и 12 случаев рецидивов было диагностировано у пациентов, получивших ЛТ в срок > 14 недель (рисунок 24). БРВ составила 80% vs. 52% vs. 80,6%, при среднем сроке наблюдения 13,7 vs. 9,9 vs. 14,6 лет, среди больных 1, 2 и 3 групп, соответственно. ($p=0,93$ (1 vs. 3), $p=0,06$ (1 и 3 vs. 2)). Следует обратить внимание на выраженный тренд в сторону значимого снижения БРВ в группе пациентов с поздним началом ЛТ по сравнению с пациентами, которым ЛТ была начата в срок до 14 недель включительно, и даже с пациентами, которым ЛТ не проводилась.

При оценке ОВ эти различия в зависимости от сроков начала ЛТ проявились более отчетливо и достигли значимых величин (рисунок 25). Так 5-летняя ОВ составила 83,3% vs. 56% vs. 87%, при среднем сроке наблюдения 14,4 vs. 10,8 vs. 15,0 лет. Показатель достоверности $p=0,02$ при сравнении групп без проведения ЛТ и с ранним началом ЛТ (до 14 недель включительно), по сравнению с группой с началом ЛТ в срок > 14 недель.

Таким образом, в нашей работе отмечена высокая, на уровне лучших мировых протоколов, как общая, так и БРВ в группе пациентов с эмбриональной РМС МПС низкого риска, составляющая 85% и 81%, соответственно. Так же подтверждены мировые тенденции к более низкой ОВ и БРВ среди пациентов с РМС промежуточного риска, 91% из которых в нашей работе имели первичные опухоли мочевого пузыря и простаты, у 74% первичная опухоль была размером >5 см и у 87% удалена макроскопически не радикально (III клиническая группа), т.е. каждый больной имел один или несколько неблагоприятных факторов, сказывающихся на результатах терапии. Также выявлена тенденция к уменьшению ОВ и БРВ у пациентов, получивших отсроченную лучевую терапию и значимое влияние на эти показатели факта наличия резидуальной опухоли после проведенной индуктивной терапии и, особенно, наличия живых клеток РМС в гистологическом материале после повторной операции.

Распределение пациентов с локализованной эмбриональной РМС МПС по группам риска в зависимости от локализации первичной опухоли, стадии и объема

первичного хирургического вмешательства (клинической группы) с последующим риск-адаптированным лечением позволяет добиться высокой общей и безрецидивной длительной выживаемости на уровне 76,2% и 71,9%, соответственно. При этом показатели частоты возникновения рецидивов и выживаемости отличаются между группами низкого и промежуточного риска, что, прежде всего, обусловлено тем, что в группу промежуточного риска входят преимущественно пациенты с РМС мочевого пузыря и простаты, у которых первичная операция носит, как правило, макроскопически нерадикальный характер (пациентов с клинической группой III 87% против 25% в группах промежуточного и низкого риска, соответственно). ОВ и БРВ в группах промежуточного и низкого риска составила в нашем исследовании 51% против 85% и 81% против 47%, соответственно. При этом, фактор наличия резидуальной опухоли на момент начала индуктивной терапии не удалось преодолеть путем интенсификации химиотерапии (включение в программу алкилирующих агентов и дополнительных препаратов), достоверно более частым использованием лучевой терапии (83% против 57%, соответственно) в значимо более высоких дозах (45,9 Гр против 41,6 Гр, соответственно).

При анализе ОВ и БСВ в зависимости от локализации первичной опухоли наименьшие показатели получены в группе пациентов с РМС мочевого пузыря и простаты по сравнению с группами больных, у которых РМС локализовалась во влагалище или шейке матки или паратестикулярно (ОВ 68,4% против 76,4% против 87,8% и БРВ 63,2% против 68,8% против 88%, соответственно). При этом пациенты с РМС мочевого пузыря и простаты с 3 стадией или, относящиеся к III клинической группе, имели внутри группы значимо худшие результаты лечения по сравнению с пациентами со 2 стадией или I и II клиническими группами (БРВ 40% против 88,9%, стадии 3 против 2, $p=0,004$, и БРВ 38,9% против 100% против 78,6%, группы III, I и II, $p=0,02$, соответственно).

Принципиальное влияние на результаты лечения оказали сроки начала лучевой терапии, сохранение резидуальной опухоли на фоне проведения индуктивной терапии, наличие «живых» клеток опухоли, обнаруживаемых при повторной операции.

ВЫВОДЫ

1. Распределение пациентов с локализованной эмбриональной РМС МПС по группам риска согласно современным критериям и проведение риск-адаптированной терапии позволяет добиться высокой 10-летней общей и безрецидивной выживаемости в 76,2% и 71,9%, соответственно, с тенденцией к более низким показателям в группе промежуточного риска по сравнению с группой низкого риска (ОВ и БРВ 51% против 85% и 47% против 81%, $p=0,16$ и $0,2$, соответственно).

2. Основными факторами, влияющими на прогноз и результаты терапии, являются стадия заболевания и радикальность первичного оперативного вмешательства (клиническая группа). Достоверно меньшая ОВ 48,1% и 51,1% и БРВ 44,6% и 49,4%, достигнуты в группах пациентов с 3 стадией и III клинической группой по сравнению с менее продвинутыми стадиями и макроскопически радикально прооперированными пациентами (клинические группы I и II) ($p=0,002$ и $0,004$, и $p=0,004$ и $0,015$, соответственно).

3. В группе низкого риска проведение индуктивной терапии только препаратами винкристин и актиномицин Д и щадящие подходы к проведению лучевой терапии обеспечивают высокую ОВ 85% и БРВ 81% при потенциальном уменьшении риска развития отдаленных осложнений. Добавление других алкилирующих агентов, увеличение СОД лучевой терапии более 42 Гр нецелесообразно.

4. Индуктивная терапия в группе промежуточного риска должна включать в себя не менее 3 химиопрепаратов с обязательным использованием циклофосфана в курсовой дозе не менее 2000 мг/м^2 или эквивалентной дозы ифосфамида. Решение о добавлении других химиопрепаратов может быть принято при отсутствии клинического ответа на первые 3-4 курса индукции у пациентов из III клинической группы.

5. Проведение лучевой терапии ранее 14 недели от начала лечения достоверно увеличивает ОВ и улучшает БРВ по сравнению с группой пациентов, где лучевая терапия проводится в более поздние сроки (ОВ 83,3% против 56%, и БРВ 80% против 50%, $p=0,02$ и $p=0,06$, соответственно).

6. Сохранение резидуальной опухоли к 18-22 неделям индуктивной терапии достоверно снижает ОВ и БРВ по сравнению с группой пациентов, достигших полной ремиссии (ОВ 59,3% против 84,5% и БРВ 55,6% против 79,6%, $p=0,017$ и $p=0,036$, соответственно), и требует интенсификации последующей химиотерапии и более

агрессивного подхода к местному лечению. Обнаружение «живых» опухолевых клеток в резидуальной опухоли еще более снижает ОВ 40% против 83,3% и БРВ 33,3% против 83,3% ($p=0,027$ и $p=0,013$) и может рассматриваться как показание для расширенного оперативного вмешательства и проведения лучевой терапии в максимальных дозах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для получения современных результатов лечения локализованной РМС МПС у детей и снижения частоты отдаленных и неблагоприятных эффектов терапии необходимо четко распределять больных по группам риска согласно современных критериев групп COG или SIOP с учетом расположения первичной опухоли, стадии, клинической группы и гистологии. Недопустим произвольный, субъективный подход к распределению по группам риска.

2. На этапе первичного хирургического лечения нецелесообразно проводить калечащие, расширенные операции при отсутствии строгих показаний, однако следует стремиться к наиболее полному удалению опухолевой массы с тем, чтобы в клиническом протоколе не менее 90% больных с паратестикулярной РМС, не менее 50% больных с РМС влагалища и шейки матки и не менее 30% больных с РМС мочевого пузыря и простаты первично были отнесены к I и II клиническим группам.

3. Пациенты группы низкого риска должны получать программное лечение с включением 2 препаратов (винкристин и актиномицин Д). Лучевая терапия в этой группе может не проводиться больным с Ia и IIa стадиями при условии отсутствия резидуальной опухоли. При необходимости проведения лучевой терапии суммарная доза должна составлять 38-42 Гр.

4. В программу лечения группы промежуточного риска должны входить не менее 3-х препаратов с обязательным включением циклофосфида с курсовой дозой не ниже 2000 мг/м^2 или эквивалентной дозы ифосфида. Включение на первом этапе индукции других химиопрепаратов, таких как топотекан, антрациклины и т.п. нецелесообразно и должно быть зарезервировано для пациентов с неполным ответом в первые 16-18 недель от начала терапии.

5. Лучевую терапию, при наличии показаний, целесообразно начинать не позднее 14 недели от начала лечения и проводить ее в полном объеме у пациентов с 3

стадией и из III клинической группы (макроскопически неполная первичная резекция), даже при условии наличия у них полного эффекта от индуктивной химиотерапии.

6. При сохранении резидуальной опухоли к 18-22 неделе от начала лечения в клинической группе III следует предусмотреть повторную операцию и интенсифицировать последующую терапию, в том числе, в зависимости от результатов гистологического исследования. Интенсификация терапии включает в себя, как введение в схему новых лекарственных препаратов (топотекан, антрациклины, этопозид, другие алкилирующие агенты), так и применение агрессивного хирургического подхода вплоть до выполнения органоуносящих операций.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Казанцев, А.П. Результаты лечения рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей. Собственный 15 летний опыт. / А.П. Казанцев, Х.И. Жуманиёзов, П.А. Керимов, М.В. Рубанская, М.А. Рубанский, О.А. Капкова, А.С. Темный, Х.А. Аббасов, Г.А. Хакимов. // Онкоурология. – 2019. – Т.15. – №2. – С. 107-117.

2. Сагоян, Г.Б. Врожденная мезобластная нефрома. Собственный опыт НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. / Г.Б. Сагоян, М.В. Рубанская, Д.В. Шевцов, М.А. Рубанский, П.А. Керимов, А.М. Сулейманова, Р.И. Пименов, А.С. Тёмный, О.А. Кириллова, Е.В. Захарова, О.П. Близнюков, Х.И. Жуманиёзов, А.П. Казанцев, С.Р. Варфоломеева. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – Т.6. – №4. – С.25 - 32.

3. Жуманиёзов, Х.И. Результат совместного анализа лечения рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей 2000 – 2016 гг. / Х.И. Жуманиёзов, Г.А. Хакимов, Ш.Ш. Кадиров. // Педиатрия. – 2018. - №4. - С. 270 – 279.

4. Жуманиёзов, Х.И. Анализ результатов комбинированно-расширенных операций у больных местнораспространенными формами рака почки. / Х.И. Жуманиёзов, Г.А. Хакимов, У.Ш. Ниязалиев // Материалы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, Россия, г. Казань. – 2014. – С. 755.